

京都大学教育研究振興財団助成事業
成果報告書

2024年 7月 26日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会長 藤 洋 作 様

所属部局・研究科 大学院工学研究科・物質エネルギー化学専攻

職名・学年 准教授

氏 名 木 村 祐

助成の種類	令和5年度・在外研究助成			
研究課題名	新規MRI造影剤における水分子 ¹ H核の緩和機構解析 Relaxation analysis of water protons with novel MRI contrast agents			
受入機関	フランス・ロワレ県(Loiret)・オルレアン(Orléans)・Center for Molecular Biophysics, CNRS - Orléans・Research Director・JAKAB TOTH Eva			
渡航期間	令和5年11月1日～令和6年1月31日			
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有()			
会計報告	交付を受けた助成金額	1,015,000 円		
	使用した助成金額	1,015,000 円		
	返納すべき助成金額	0 円		
	助成金の使途内訳	費 目	金 額 (円)	
		渡航費・滞在費	795,980	
		海外旅行保険料	219,020	
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 今回助成いただいた金額のうち渡航費・滞在費の内訳ですが、往復航空運賃 237,230 円と11/02-12/06までの滞在費 559,000- (一部別経費合算)として使わせていただきました。在外研究はほとんどが若手向けで、科研費以外貴財団のように年齢制限がない助成はほとんどなく、今回助成いただき渡航できたことは、大変有意義でした。ぜひ今後も継続いただければ役に立つことと存じます。何卒よろしく願い申し上げます。また、提出が遅れたことを重ねてお詫び申し上げます。			

成果の概要 / 木村 祐

本助成を受けた報告者は、フランス国立科学研究センター・分子生物物理学研究所（オルレアン市）に所属し、新規ナノ粒子型 MRI 造影剤のプロトン緩和機構について解析研究を行った。当地では、日本国内に存在しない NMR relaxometer を用いて造影剤プロトン緩和時間の周波数依存性を解析するとともに、現地のロワール渓谷高等研究所（Loire Valley Institute for Advanced Studies: LE STUDIUM）において客員研究員としても採用され、毎月開催される学際横断セミナーへ参加し、フランスおよび欧州における研究交流システムについて情報収集する機会を得た。

【背景】

磁気共鳴イメージング（Magnetic Resonance Imaging: MRI）は、体内に存在する水分子や脂肪のプロトンの核磁気共鳴現象を利用し、生体内のプロトンの状態および量を画像化する方法であり、空間分解能に優れ、低侵襲性で安全な画像診断法の一つとして、臨床現場で広く用いられている。しかしながら撮像感度には問題があり、常磁性キレート化合物である Gd（ガドリニウム）-DTPA（Magnevist®）や Gd-HP-DO3A（ProHance®）等を造影剤として投与することで、画像コントラストを増大する必要がある。近年、これらの Gd 造影剤について、高用量投与時の腎性全身性線維症や、頻回投与時の脳組織への残存が懸念されており、投与量低減を目指し、高い縦緩和時間（T1）短縮効果を有しかつ毒性の Gd³⁺ イオンを遊離しない安定な Gd-MRI 造影剤が社会的に求められ、世界中で活発な研究が行われている。

【在外研究の目的】

申請者はこれまでに、高い T1 短縮効果を有する Gd₂O₃ ナノ粒子型 MRI 造影剤の開発に成功するとともに、最近では、本造影剤の特徴として、ナノ粒子の二次凝集を制御し利用した造影剤の粒径増大に伴い、T1 短縮効果が増大することを見出した。一般に、ナノ粒子型 MRI 造影剤では、粒径が増大するとバルクの表面積は減少し、プロトンとの相互作用点が減少するため、T1 短縮効果が減弱するが、今回の結果は、T1 短縮効果に別の要因が寄与することを示唆している。そこで、詳細な機構解明を行うため、受入先グループが所有する NMR relaxometer を使用することで、水分子と Gd との様々な相互作用パラメータの定量解析を行うことを目的とした。

【成果】

受入先において現地の実験設備を用いて Gd_2O_3 ナノ粒子型 MRI 造影剤の合成を実施し、同様の粒径、MRI におけるプロトン緩和能を有する Gd_2O_3 ナノ粒子型 MRI 造影剤を合成した。この際、反応装置の輸出入に困難が生じ現地の機器を使用することとなったが、装置や電圧差（100 – 220 V）による加熱条件の違いで合成条件は大きく異なったことから反応温度や時間の最適化が必要であった。

現地で新たに合成した種々の粒径を有するナノ粒子型 MRI 造影剤について、NMR relaxometer を用いてプロトン緩和能の周波数依存性および T1 短縮効果を測定したところ、これまでに確認した結果と同様の傾向が見られた。さらに、温度変化による T1 短縮効果の違いを観察した結果、新規 Gd_2O_3 ナノ粒子型 MRI 造影剤の T1 短縮効果発現は、粒子回転相関時間 (τ_R) の効果に依存しており、親水性高分子化合物による被覆により水分子の拡散速度は通常のキレート化合物に比べて低くなるものの、粒子自体の回転がサイズ増大によって抑えられることにより、高い T1 短縮能を発現していることが示唆された。

この結果より、粒径の制御とともに粒子内における水分子配位サイト (Gd_2O_3 ナノ粒子) の分散状態および親水性高分子化合物被覆状態の最適化を行うことで、さらなる T1 短縮効果が期待され、細胞レベルでの *in vivo* MRI 造影を可能とする造影剤の開発に向けた重要な指針が得られたと考えられる。

また本共同研究は、申請者にとって初めての海外滞在による研究活動であり、現地での実験、ディスカッションやロワール溪谷高等研究所 (Loire Valley Institute for Advanced Studies: LE STUDIUM) における客員研究員としての活動でも多くの知見を得ることができた。受入先はフランス・ハンガリー・ポルトガル・イタリア・アイルランド・ポーランドといった様々な出自をもつ研究者が集まるグループであり、日々の活動において多様な文化をいかに尊重して行動することが一丸となって研究を進めるために必要であるか、を身をもって知ることができた。客員研究員として採用された現地高等研究所では、採用研究員のみが暮らす建物の一室を借りて日常を過ごし、ここでもスペイン・アルゼンチン・オーストリア・カナダ・ブラジルの大学から派遣された研究員と活発に交流することができた。学際横断セミナーにおいても、人文学、社会学から無機材料、化粧品、呼吸器内科学、神経内科学、さらには情報学に至る多様な発表を聴講しディスカッションすることで、欧州のアカデミアにおける研究交流システムの一端を垣間見るとともに、共同研究の端緒も得ることができた。これらは申請者自身の視野の拡大にとって貴重な経験であり、今後のキャリアパス展開にも極めて有益であった。

【謝辞】

本助成を通じて、新たな実験手法によるデータ取得とともにフランスにおける研究遂行とそのシステムを学ぶことができ、さらに欧州における研究交流のあり方を学べたことは、大変示唆に富む経験でした。助成を頂いた公益財団法人京都大学教育研究振興財団に心から感謝申し上げます。